

IT 7
VERB
12/13/01

MRI-1

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

RECEIVED
TECH CENTER 1600/2900
01 NOV 13 PM 1:26

Examiner : Not Yet Assigned
Group : 1614
Applicant : Jochen Wolffgramm
Application No. : 09/851,817
Confirmation No. : 4970
Filed : May 9, 2001
For : USE OF AGONISTS OF THE
GLUCOCORTICOSTEROID AND/OR
MINERALO-CORTICOSTEROID
RECEPTORS, IN PARTICULAR
CORTICOSTEROIDS FOR THE
TREATMENT OF ADDICTION

New York, New York
November 12, 2001

Hon. Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

SUBMISSION OF A CERTIFIED COPY OF PRIORITY DOCUMENT

Sir:

Applicant submits concurrently herewith a
certified copy of German patent application DE
98121338.2, from which the above-identified application
claims priority. Applicant does not believe any fee is
necessary in connection with the submission of this
paper. However, should any fee be due, the Director is

authorized to charge same, or credit any overpayment, to
Deposit Account No. 06-1075. A duplicate copy of this
transmittal letter is submitted herewith.

Respectfully submitted,



James F. Haley, Jr. (Reg. No. 27,794)
Karen Mangasarian (Reg. No. 43,772)
Attorneys for Applicant
c/o FISH & NEAVE
1251 Avenue of the Americas
New York, New York 10020
Tel.: (212) 596-9000



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

98121338.2

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

DEN HAAG, DEN
THE HAGUE, 08/10/01
LA HAYE, LE



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

**Blatt 2 der Beschreibung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation**

Anmeldung Nr.:
Application no.:
Demande n°: 98121338.2

Anmeldetag:
Date of filing:
Date de dépôt: 10/11/98 ✓

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
Wolffgramm, Jochen, Dr. rer. nat.
13467 Berlin
GERMANY

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:
Verwendung von Corticosteroiden zur Suchtbehandlung

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:
State:
Pays:

Tag:
Date:
Date:

Aktenzeichen:
File no.
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:

A61K31/57

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE/TR
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

EPO - Munich
26

10. Nov. 1998

09. November 1998

Me/gn 982315ep

Verwendung von Corticosteroiden zur Suchtbehandlung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Corticosteroiden zur Behandlung von Suchterkrankungen, ein Arzneimittel zur Behandlung von Suchterkrankungen sowie ein Verfahren zur Behandlung von Suchterkrankungen.

Alkohol- und Drogensucht gelten bis heute als nicht heilbar. Alle Therapieprogramme, auch die neuen Ansätze einer "anti-craving"-Pharmakotherapie könnten den süchtigen Patienten zwar in seinem Willen unterstützen, nach einem Entzug nicht wieder rückfällig zu werden, sie können jedoch den Kern der Erkrankung - den latenten Kontrollverlust über die Drogeneinnahme - nicht rückgängig machen. Daher ist auch Jahre nach dem Entzug die Rückfallgefahr weiterhin hoch.

Alkohol- und Drogensucht (häufig auch als "Abhängigkeit" bezeichnet) ist eine psychische Erkrankung, welche sich in einer zwanghaft gesteigerten Selbstzufuhr der Suchtdroge ausdrückt. Der süchtige Konsument ist nicht mehr in der Lage, seine Drogenzufuhr zu regulieren, an Begleitbedingungen (z. B. die aktuelle soziale Situation) anzupassen und gegenüber anderen Verhaltensalternativen abzuwägen (American

- 2 -

Psychiatric Association, 1994). Der "Kontrollverlust" geht, wenn er einmal eingetreten ist, nur äußerst langsam zurück, in vielen Fällen scheint er sogar spontan nicht mehr reversibel zu sein (Sobell et al., 1993). Dieser "Reversibilitätsverlust" wird statistisch an den äußerst hohen Rückfallquoten selbst nach langen Abstinenzzeiten sichtbar. Bei "follow-up"-Studien nach Entgiftung und anschließender Therapie von Alkoholsüchtigen findet man einen Anteil von gerade einem Viertel bis maximal einem Drittel der Suchtpatienten, die dauerhaft abstinent geblieben sind (Süss, 1995; Veltrup et al., 1995). Spontane Heilungserfolge und höhere Quoten an langfristig abstinenten Patienten gehen meistens darauf zurück, daß - bedingt durch die Einschlußkriterien der betreffenden Studie - nicht nur eindeutig abhängige Patienten, sondern auch "Problemtrinker", also zwar exzessive, aber kontrollierte Alkoholkonsumenten in die Untersuchung einbezogen wurden (vgl. Stetter und Axmann-Kremar, 1996; Wieser und Kunad, 1965). Bei anderen Drogen (Opiate, Kokain, Amphetaminderivate) liegen weniger verlässliche "follow-up"-Daten vor. Für Opiatsucht ist jedoch in der Regel von einer noch schlechteren Heilungsprognose auszugehen als für Alkoholsucht (vgl. Roch et al., 1992).

Ein Vergleich verschiedener Therapieansätze und Behandlungsfaktoren (vgl. Küfner, 1997) wird dadurch erschwert, daß sich verschiedene Therapieeinrichtungen und -programme nicht nur in ihren Randbedingungen (Einschlußkriterien, offene oder geschlossene Therapie, Behandlungsdauer, Nachbehandlungsdauer, Abbruchkriterien, Dokumentation etc.) unterscheiden, sondern auch darin, daß das Therapiekriterium nicht einheitlich definiert ist. Die Spanne reicht von totaler Abstinenz über eine weitgehende Abstinenz mit wenigen, tolerierten Rückfällen bis zu einer moderaten, kontrollierten Substanzeinnahme. Wäre letztere in größerem Umfang möglich, so bedeutete dies den Schritt zurück von Kontrollverlust zum kontrollierten Konsum. Dies ist aber nur sehr selten der Fall. Rist (1996) verweist bezüglich Alkoholismustherapien

- 3 -

auf eine Metaanalyse von Süß (1995) und die "VDR"-Studie (Küfner und Feuerlein, 1989), nach denen der Anteil nicht dauerhaft abstinenter, aber gebesserter Patienten vergleichsweise gering ist. Danach hat ein latent Süchtiger im Grunde genommen nur die Wahl zwischen einem Rückfall in die Sucht und einer Fortführung der Abstinenz unter ständigem Kampf gegen den Rückfall.

Die gängigen Therapieformen unterstützen den Patienten allenfalls in diesem Kampf. Da Anlässe für einen Rückfall häufig umfeldbedingt sind, ist das Hauptziel vieler psycho- und verhaltenstherapeutischen Ansätze eine psychische und soziale Konsolidierung des Patienten. Dazu kommen Aufklärung und Information, die ein kompetentes Umgehen des Suchtkranken mit seiner Erkrankung zum Ziel haben sowie zum Teil ein spezielles Bewältigungs-Training ("coping skills", Rist, 1996). Konditionierungs- und Aversionsverfahren sollen gelernte Zusammenhänge (Reiz-Reaktions-Beziehungen, die mit Substanzzufuhr in Verbindung stehen) brechen bzw. neue, aversive Assoziationen mit der Alkohol- und Drogeneinnahme schaffen.

Medikamentöse Behandlungsformen sind im Regelfall Ergänzungen einer Psycho- bzw. Verhaltenstherapie, zum Teil werden sie aber auch ohne flankierende Maßnahmen eingesetzt. Es lassen sich grob drei Einsatzbereiche unterscheiden: (a) Substitutionsbehandlung, (b) Anti-Reward-Therapien und (c) Anti-Craving-Therapien. Substitutionsbehandlungen sind bei einer Opiatsucht seit Jahren eingeführt (Finkbeiner et al., 1996; Bühlinger et al., 1997). Anstelle der Suchtdroge (meist Heroin) nimmt der Süchtige die pharmakodynamisch gleichartige Substitutionssubstanz (meist Methadon) zu sich. Eine Sucht-"Therapie" stellt dieses Konzept nicht dar, denn nach (aus-schleichendem) Absetzen des Substituenten kehrt das Bedürfnis nach der Originaldroge zurück, oft ist es auch während der Substitution noch latent vorhanden. Der Nutzen einer Substitution liegt eher bei sozialen Faktoren (Re-Integration

- 4 -

des Suchtkranken), in einer Entkriminalisierung der Drogen-szene und in einer Reduktion von Morbidität und Mortalität.

Anti-Reward-Behandlungen mit Pharmaka lehnten sich früher an die Aversions-Strategie an (Beispiel: Disulfiram-Behandlung des Alkoholismus). Dieses Vorgehensweise war in Europa lange umstritten, sie ist aber kürzlich wieder aufgegriffen worden (OLITA- bzw. ALITA-Programm: Ehrenreich et al., 1997). Im Vergleich zu herkömmlichen Therapieprogrammen unterscheidet sich das OLITA/ALITA-Konzept durch eine intensive ambulante Langzeitbehandlung (zweijährige, tägliche Einbestellung der Alkoholismuspatienten zu Gesprächskontakten bei gleichzeitiger Verabreichung von Acetaldehyd-Dehydrogenase-Hemmstoffen zur Induktion einer Alkoholunverträglichkeit). Die Autoren der Studie berichten über einen ca. 50% der Patienten umfassenden Therapieerfolg (fortdauernde Abstinenz), damit wäre das Behandlungsprogramm erfolgreicher als übliche Therapieansätze. Längerfristige follow-up-Studien stehen allerdings noch aus. Eine größere multizentrische Studie befindet sich momentan in der Planungsphase (mündliche Mitteilung).

Hoffnungen werden zur Zeit auf eine mittelfristige Blockade der zentralnervösen opioidergen Übertragung durch Opioid-Antagonisten Naltrexon gesetzt. Bei der Opiatverabreichung verspürt der zuvor Naltrexon-behandelte Suchtpatient keine Wirkung, also auch keine Belohnungseffekt. Dies senkt das Rückfallrisiko. Das Problem bleibt die "Compliance" des Patienten, also seine Bereitschaft, das Medikament zu akzeptieren. Daher ist der Nutzen einer Naltrexon-Therapie umstritten. Im kurz- bis mittelfristigen Zeitbereich scheint eine Naltrexon-Therapie wirksam zu sein, d. h. sie kann die Zahl der Rückfälle senken und auch deren Schweregrad günstig beeinflussen. Dies gilt insbesondere auch für die Behandlung von Alkoholikern (Mann und Mundle, 1996). Anhaltende Effekte über das Ende der Pharmakatherapie hinaus sind bisher nicht beschrieben worden.

- 5 -

Anti-Craving-Medikationen sollen laut Definition das zwanghafte Verlangen des Suchtkranken nach seiner Droge ("craving") reduzieren. Es gibt eine Fülle von derartigen Ansätzen, die sich nicht einem gemeinsamen Prinzip unterordnen lassen. Auch die oben genannte Naltrexon-Therapie wird zum Beispiel als Anti-Craving-Strategie eingesetzt, obwohl sie pharmakologisch vermutlich eher auf einer Wirkungsblockade als auf einer Motivationsbeeinflussung beruht. Grundsätzlich scheinen die Wirkungen und Wirkmechanismen der putativen Anti-Craving-Pharmaka heterogen zu sein. Eine Zusammenstellung von Soyka (1997) zählt Glutamat-Modulatoren, Glutamat-Antagonisten, Opiat-Antagonisten, Dopamin-Agonisten, Dopamin-Antagonisten, Serotonin-Reuptake-Hemmer, Serotonin-Antagonisten und MAO-Hemmer auf. Neben dem bereits genannten Naltrexon, bei dem eine positive Wirkung wahrscheinlich ist, hat sich bisher nur der Glutamat-Modulator Acamprosat in europaweiten multizentrischen klinischen Tests mit Alkoholkranken als wirksam erwiesen. Im deutschen Teil der Studie (Sass et al., 1996) waren nach 48-wöchiger Behandlung am Studienende noch 42% der Patienten der Verum-Gruppe abstinent, bei der Placebogruppe waren es nur 20%. In Österreich waren es 30% der Acamprosat-behandelten und 21% der Placebogruppe (Wirtworth et al., 1996). Über Langzeiteffekte nach Absetzen des Präparates liegen noch keine statistisch aussagekräftigen Daten vor. Nimmt man alle Studien zusammen, so bewirkt Acamprosat - zumindest während des Behandlungszeitraums - etwa eine Verdoppelung der Aussicht, nach etwa einjähriger Behandlung abstinent zu bleiben. Dies ist ein nicht zu unterschätzender Erfolg. Dennoch bleibt festzuhalten, daß im europäischen Durchschnitt trotz Acamprosat-Behandlung ca. 70% der Suchtpatienten das Therapieziel einer dauernden Abstinenz nicht erreichten (bei Placebo-Behandlung waren es 85%). Damit kann selbst das bis heute wirksamste Sucht-Therapeutikum nur bei einem relativ geringen Anteil der Suchtkranken erfolgreich eingesetzt werden.

- 6 -

Der hohe Anteil von 60 bis 90% Therapiefehlschlägen zeigt, daß die heute etablierten Formen der Psycho-, Verhaltens- und Pharmakotherapie die Krankheit Sucht entweder gar nicht oder nur unzureichend heilen können. Zusätzlich ist zu bedenken, daß viele der abstinent gebliebenen Patienten täglich mit Rückfallgedanken zu kämpfen haben und sich in Selbsthilfegruppen, wie den Anonymen Alkoholikern, organisieren, um sich gegenseitig bei ihrer Auseinandersetzung mit der latenten Sucht zu unterstützen (vgl. Schwoon, 1996). Die Zahl der wirklich geheilten, d. h. von ihrem Kontrollverlust befreiten Suchtpatienten dürfte daher noch deutlich niedriger liegen, als es die Rückfallstatistiken belegen.

Wünschenswert ist es mithin ein Behandlungsverfahren anzugeben, mit dem ein Kontrollverlust wieder aufgehoben werden kann, so daß der zuvor süchtige Patient wieder in den status quo ante zurückversetzt wird. Um dieses Ziel zu erreichen, hat sich die vorliegende Erfindung die Aufgabe gestellt, Substanzen anzugeben, die eine medikamentöse Behandlung einer Suchterkrankung ermöglichen. Diese Medikamente sollen in einer kausal wirkenden Therapie einsetzbar sein.

Diese Aufgabe wird gelöst durch die Verwendung von Corticosteroiden und/oder einer Suchtdroge oder deren pharmakodynamischen Äquivalentes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Suchterkrankungen. Als Suchtdroge kommt beispielsweise ein Opiat in Frage oder aber diejenige Droge, von der der Patient abhängig ist.

Bei Tierversuchen, die auf einem anerkannten Tiermodell der Sucht basieren (Review-Artikel: Wolffgramm und Heyne, 1995) wurde festgestellt, daß eine Gabe von Corticosteroiden erfolgreich Suchtverhalten korrigieren kann, wenn die Gabe von Corticosteroiden kombiniert wird mit einer vorzugsweise hochdosierten, vom Einnahmewunsch des süchtigen Individuums entkoppelten Gabe einer Suchtdroge oder ihres pharmako-

- 7 -

dynamischen Äquivalents. Dabei kann die Suchtdroge oder ihr pharmakodynamisches Äquivalent gleichzeitig oder etwas zeitversetzt zur Gabe der Corticosteroide verabreicht werden. Das zur Prüfung der Therapie eingesetzte Tiermodell (Ratte) ist der internationalen Fachwelt bekannt und gestattet eine Analyse der Suchtentwicklung ebenso, wie eine Erprobung neuer therapeutischer Ansätze.

Nach mehrmonatiger Substanzeinnahme (Alkohol, Opiat, Amphetamin usw.) bei freier Wahl (kein Tier wird gezwungen, die Suchtdroge einzunehmen), entwickeln manche Ratten spontan eine Sucht. Sie verlieren die Kontrolle über die Drogeneinnahme und nehmen zum Beispiel auch geschmacklich vergällte Drogenlösungen zu sich, was nicht-süchtige Tiere stets vermeiden. Zwischen Sucht und Nicht-Sucht gibt es wahrscheinlich keine intermediären Zustände, dies ist im Tiermodell zumindest für die Opiat- und Amphetaminsucht nachgewiesen. Nach zwangsweiser (forcierter) Drogenzufuhr, eine drogenhaltige Lösung dient als einzige Trinkflüssigkeit, entwickelt sich zwar eine physische Abhängigkeit (Entzugssyndrom) aber kein Kontrollverlust, d. h. keine Sucht.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß bei einer Gabe von Corticosteroiden in einem gewissen zeitlichen Zusammenhang mit der forcierten Verabreichung einer Suchtdroge oder deren pharmakodynamischen Äquivalentes die Ausbildung der Sucht in den Stand vor der Sucht zurückversetzt wird. Ist der Zustand einer Sucht einmal erreicht, so ist weder die alleinige Verabreichung eines Corticosteroids noch die forcierte (erzwungene) Einnahme der Suchtdroge oder ihres pharmakodynamischen Äquivalentes alleine dazu geeignet, diesen Zustand wieder rückgängig zu machen. Insbesondere eine simultane bzw. sukzessive Kombination aus dem Corticosteroid und einer zwangsweise verabreichten Suchtdroge bzw. deren pharmakodynamischen Äquivalents können den süchtigen Patienten in einen Zustand rückversetzen, der dem vor der Sucht entspricht. Dabei scheint dem Corticosteroid eine vorberei-

- 8 -

tende oder synchronisierende Rolle zuzukommen ("ready to imprint" bzw. "imprint now!"), während die hochdosierte Verabreichung der Suchtdroge oder ihres Äquivalents die bisher bestehenden Verknüpfungen löst, durch neue ersetzt und dadurch das bestehende "Suchtgedächtnis" löscht.

Als Corticosteroide können erfindungsgemäß die körpereigenen Corticoidhormone eingesetzt werden, z. B. Corticosteron, Cortison, insbesondere als Cortisonacetat, oder anderen physiologischen Derivaten, sowie Cortisol. Ebenfalls können synthetische Verbindungen, wie Prednisolon, Prednison, Prednyliden, Methylprednisolon, Triamcinolon, Betamethason, Dexamethason, Paramethason, Fluocortolon, Deflazacort, Cloprednol und Fludrocortison oder Kombinationen davon aufnehmen. Vorzugsweise werden Cortisol und Cortison bei der Gruppe der natürlichen Corticoidhormone eingesetzt, da hier bereits umfangreiche Erfahrungen mit Verabreichungen am Menschen vorliegen. Zur Substitutionsbehandlung werden im allgemeinen nicht nur solche Corticoidhormone eingesetzt, die Affinität zu Glucocorticoidrezeptoren (GR), sondern auch an Mineralcorticoidrezeptoren (MR) aufweisen. Handelt es sich bei einem der aufgezählten Präparate um einen reinen GR-Agonisten, wie Betamethason, ist es möglicherweise vorteilhaft, zusätzlich ein MR-wirksames Mineralcorticoid, wie Fludrocortison zu verabreichen. Fludrocortison könnte, da es auch glucocorticoide Effekte ausübt, auch als Monosubstanz wirksam eingesetzt werden.

Erfindungsgemäß lassen sich alle substanzbezogenen Suchterkrankungen behandeln. Der Corticosteroidanteil der Therapie bleibt jeweils gleich. Der zweite Anteil wird von einer forciert verabreichten Suchtdroge bzw. deren pharmakodynamischen Äquivalent dargestellt. Vorzugsweise sollte dabei entweder die Suchtdroge, von der der Patient abhängig ist oder ein Opiat verabreicht werden. Neben einer Opiatabhängigkeit lassen sich demgemäß auch die Nikotinsucht (Tabakrauchen), Cannabinoidabhängigkeit (Haschisch, Marihuana),

- 9 -

Psychostimulantien- und Entactogenabhängigkeiten, Kokainsucht inklusive "Crack" und Alkoholismus sowie polytoxikomane Süchte mit dem Gebrauch der sogenannten Suchtformen heilen. Gegebenenfalls müßten in den drei letztgenannten Fällen medizinische Begleitprobleme geklärt werden, die mit einer hochdosierten, eventuell mehrwöchigen Zwangsverabreichung einer Suchtdroge oder ihres Äquivalentes verbunden wären. Erfindungsgemäß wichtig ist die Kombination aus einer Verabreichung des Corticosteroids und einer Suchtdroge bzw. deren pharmakodynamischen Äquivalentes. Die Corticosteroidverabreichung muß vor und/oder während der forcierten Suchtdrogenverabreichung erfolgen. Beide Substanzen werden in hohen, aber nicht gesundheitsgefährdenden Dosierungen eingesetzt. Folgende Möglichkeiten sind gegeben, wobei die Verabreichungsdauern pro Phase jeweils zwischen einigen Tagen und wenigen Wochen liegen:

- gemeinsame Gabe des Corticosteroids und einer Suchtdroge bzw. deren Äquivalentes,
- erst die Corticosteroidverabreichung, unmittelbar darauf die forcierte Verabreichung einer Suchtdroge oder deren Äquivalentes,
- erst die Corticosteroidverabreichung, unmittelbar darauf die gemeinsame Verabreichung von Corticosteroid und Suchtdroge oder deren pharmakodynamischen Äquivalentes,
- erst die gemeinsame Gabe von Corticosteroid und Suchtdroge bzw. pharmakodynamischen Äquivalentes, unmittelbar danach erfolgt die forcierte Verabreichung einer Suchtdroge bzw. ihres pharmakodynamischen Äquivalentes ohne Corticosteroid,
- erst die Corticosteroidverabreichung, danach die gemeinsame Verabreichung von Suchtdroge (oder ihres

- 10 -

Äquivalentes) und Corticosteroid, danach die forcierte Verabreichung von Suchtdroge oder deren pharmakodynamischen Äquivalentes ohne Corticosteroidgabe.

Neben der Verabreichung eines einzelnen Corticosteroids kommt auch die Gabe von Kombinationen verschiedener Corticosteriode in Frage. Bei Vorliegen einer Polytoxikomanie (Abhängigkeit von mehreren Drogen gleichzeitig) wäre sowohl eine gleichzeitige als auch eine sequentielle Behandlung möglich. Da bei einer sequentiellen Therapie zum einen zusätzliche Risiken entstünden und zum anderen ein Wirksamkeitsverlust bei mehrfacher Umprägung auftreten könnte, erscheint ein einmaliger Therapieansatz vorteilhaft. Hierbei könnte entweder die Hauptdroge eventuell in Kombination mit häufig eingesetzten Begleitsubstanzen bei der forcierten Verabreichung eingesetzt werden oder es könnte eine forcierte Opiatverabreichung erfolgen.

Kombinationen von Corticosteroid und Suchtdroge bzw. deren pharmakodynamischen Äquivalentes werden erfindungsgemäß so verstanden, daß entweder ein oder mehrere Corticosteroid(e) zusammen mit einer Suchtdroge oder ihrem pharmakodynamischen Äquivalent in einer üblichen pharmazeutischen Formulierung zusammengemischt und dem Süchtigen dadurch gleichzeitig verabreicht werden. Es ist aber ebenfalls möglich, jeweils die Stoffe getrennt voneinander z. B. in galenischen Zubereitungen zu formulieren und dem Patienten voneinander getrennt zu geben. Dies hat beispielsweise den Vorteil, daß die Suchtdrogen oral und die Corticosterioide parenteral gegeben werden könnten. Sofern jedoch eine orale oder andersartige Verabreichung für beide Komponenten des erfindungsgemäßen Arzneimittels möglich ist, kann es vorteilhaft sein, die Komponenten auch jeweils in einer Formulierung zu verabreichen.

Wird bei der Suchtbehandlung lediglich eine zweiphasige Behandlung anzustreben sein, in der zunächst das Cortico-

- 11 -

steroid verabreicht wird, gefolgt von einer Kombination von Corticosteroid/Suchtdroge oder deren pharmakodynamischem Äquivalent, so kann es vorteilhaft sein, die Verabreichung derart zu gestalten, daß beispielsweise eine Darreichungsform, z. B. Blisterpackung, zunächst eine für die erste Phase ausreichende Menge an Corticosteroid enthaltenden Formulierungen, beispielsweise Tabletten oder Suppositorien, enthält, gefolgt von einer entsprechenden Anzahl von Tabletten, die die Kombination von Corticosteroid und Suchtdroge oder pharmakodynamischem Äquivalent enthält. Gegebenenfalls kann dann, falls eine dreiphasige Behandlung erforderlich ist, eine entsprechende Anzahl von Suchtdroge-enthaltenden Formulierungen vorhanden sein. Diese Konfiguration einer Formulierung stellt ein Beispiel eines zur Verabreichung der erfindungsgemäßen Arzneimittel geeigneten Darreichungsform dar. Abänderungen der beschriebenen Konfigurationen liegen im fachmännischen Können und sind auf die jeweilige Behandlungssituation anpassbar.

Die Dosen der einzusetzenden Corticosteroide und einer Suchtdroge oder deren pharmakodynamischen Äquivalentes sind individuell an den Patienten anzupassen, insbesondere müssen gesundheitsgefährdende Überdosierung vermieden werden. Wie Dosisfindungen bei einem Patienten individuell durchgeführt werden, ist dem Therapeuten bekannt. Zu unterscheiden ist erfindungsgemäß grundsätzlich die Gabe von Startdosierungen zu Beginn der Therapie sowie Erhaltungsdosen bei Fortführung der Therapie nach Gabe der Startdosis des entsprechenden Corticosteroids. Dabei wird die Corticosteroiddosis anfänglich hoch sein (Startdosierung) und auf eine Erhaltungsdosis reduziert werden. Diese erstere orientiert sich für die verschiedenen Glucocorticoide an der "Cushing-Schwelle", bei deren Überschreiten ein typisches Syndrom unerwünschter Nebenwirkungen oder Begleitwirkungen auftritt. Die nachfolgend eingeblendete Tabelle ergibt Abschätzungen von Dosierungsrichtwerten für eine(n) 60 bis 80 kg schweren Patienten(in) an.

- 12 -

Substanz	Erhaltungsdosis	Startdosis (in Vielfachen der Erhaltungsdosis)
Körpereigene Glukocorticoidhormone:		
Cortisol (Hydrocortison)	30 - 50 mg/Tag	x 3
Cortisonacetat	40 - 60 mg/Tag	x 2
Corticosteron	30 - 50 mg/Tag	x 2
Synthetische Glukocorticoide:		
Prednisolon	8 - 12 mg/Tag	x 8
Prednison	8 - 12 mg/Tag	x 8
Prednyliden	8 - 12 mg/Tag	x 8
Methylprednisolon	8 - 12 mg/Tag	x 5
Triamcinolon	6 - 9 mg/Tag	x 6
Betamethason	1 - 2 mg/Tag	x 2
Dexamethason	2 - 3 mg/Tag	x 5
Paramethason	3 - 5 mg/Tag	x 3
Fluocortolon	10 - 15 mg/Tag	x 8
Deflazacort	10 - 15 mg/Tag	x 6
Cloprednol	8 - 12 mg/Tag	x 5
Synthetisches Mineralcorticoid (evtl. als Additivum)		
Fludrocortison	0,2 - 0,3 mg/Tag	x 2

Die Dosierungen bei der forcierten (vom Verabreichungswunsch des Patienten unabhängige) Verabreichung der Suchtdroge oder deren pharmakodynamischen Äquivalent richtet sich nach der höchsterreichbaren Dosis, bei der noch keine schweren, möglicherweise gesundheitsgefährdenden Begleitwirkungen einer chronischen Verabreichung zu erwarten sind. Das Eintreten der letztgenannten kann vom Gesundheitszustand des Patienten zu Beginn der Therapie entscheidend abhängen (z. B. Leberfunktion, Drogentoleranz etc.). Bei Opiatgabe muß zum Beispiel mit Atemdepressionen gerechnet werden. Wenn sich gegen diesen Effekt eine Toleranz (Unempfindlichkeit) entwickelt hat, so ist eine Dosiserhöhung möglich. Stellvertretend für andere Drogen sollen hier einige Richtwerte für Dosierungen

- 13 -

von Opiaten angegeben werden (entsprechende Werte z. B. von Nikotin oder Tetrahydrocannabinol orientieren sich an den betreffenden Dosisschwellen der unerwünschten Begleitwirkungen):

Morphin-Retard	30 - 60 mg/Tag
Codein	30 - 60 mg/Tag
Dihydrocodein	60 - 120 mg/Tag
Levomethadon	5 - 15 mg/Tag
Tilidin	50 - 100 mg/Tag

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Behandlung von Suchterkrankungen ist gekennzeichnet durch eine Gabe von mindestens einem Corticosteroid und einer Suchtdroge oder deren pharmakodynamischen Äquivalent. Dabei erfolgt die Corticosteroidverabreichung vor und/oder während der forcierten Gabe der betreffenden Suchtdroge oder ihres Äquivalentes. Wie bereits zuvor beschrieben, ergeben sich daraus 5 Möglichkeiten:

1. Corticosteroid->Kombination aus Corticosteroids + Suchtdroge->Suchtdroge
2. Corticosteroid->Kombination aus Corticosteroid + Suchtdroge
3. Corticosteroid->Suchtdroge
4. Kombination aus Corticosteroid + Suchtdroge->Suchtdroge
5. Kombination aus Corticosteroid + Suchtdroge.

Im folgenden wird die mit der erfindungsgemäßen Verwendung und dem erfindungsgemäßen Arzneimittel durchführbare Therapie an einem etablierten Tiermodell näher erläutert.

Die Untersuchungen am Tiermodell begannen mit 96 männlichen Wistarratten, von denen schließlich 77 Tiere in die entscheidenden Therapieversuche eingingen. Die restlichen Tiere waren entweder vorzeitig gestorben oder dienten als unbe-

- 14 -

handelte Kontrollen für nachfolgende neurobiologische/neurochemische Untersuchungen. In der ersten Experimentierphase erhielt die Hälfte der Tiere das μ -agonistische Opioid Etonitazen (ETZ) im Heimkäfig zur freien Wahl (vier Trinkflüssigkeiten: Wasser, 2 mg ETZ/l; 4 mg ETZ/l; 8 mg ETZ/l), die andere Hälfte blieb drogennaiv und erhielt nur Wasser als einzige Trinkflüssigkeit. Nach einigen Wochen der Eingewöhnung entwickelten die Ratten einen "kontrollierten" Konsum, d. h. sie nahmen - je nach Individualdisposition und situativen Faktoren - mehr oder weniger Opiat zu sich; es handelte sich jedoch stets um moderate Dosen (Mittelwert \pm Standardabweichung: $9,5 \pm 6,2 \mu\text{g/kg/Tag}$).

Der Wahlversuch wurde solange fortgesetzt, bis der aus früheren Experimenten bekannte Bedarfsanstieg im Vorfeld einer Suchtentstehung einsetzte. In dieser Zeitspanne erhöhen die später als süchtig indentifizierten Tiere ihren Opiatkonsum von einer Woche auf die andere auf das vier- bis achtfache der ursprünglichen Dosis. Sobald der Bedarfsanstieg bei einem erheblichen Teil der Versuchstiere sichtbar war, wurde allen Tieren des betreffenden Versuchsansatzes das Opiat entzogen, die Tiere erhielten jetzt nur noch Wasser als einzige Trinklösung. Es wurden zwei zeitlich versetzte, voreinander unabhängige Versuchsansätze mit je 48 Tieren durchgeführt. Im ersten Ansatz begann der Entzug nach 40 Wochen, im zweiten Ansatz nach 44 Wochen.

Nach 15 Wochen Abstinenz (Wasser als einzige Trinkflüssigkeit) wurden alle Ratten (also auch die drogennaiven Tiere) einem Retest unterzogen, bei dem sie zwei Wochen lang die Wahl zwischen Wasser und Opiatlösungen (2 mg ETZ/l; 4 mg ETZ/l; 8 mg ETZ/l) hatten. Für zwei weitere Wochen wurden alle Opiatlösungen, nicht aber das alternativ dazu angebotene Wasser, mit dem bitter schmeckenden, für Ratten hochaversiven Chininhydrochlorid (0,1 g/l) vergällt. Alle zuvor drogennaiv gehaltenen Ratten ($N = 29$) senkten darauf ihre Opiateinnahme, ihre durchschnittliche Tagesdosis lag bei $6,2 \pm 0,2 \mu\text{g/kg/Tag}$

- 15 -

(hier und im folgenden jeweils Mittelwerte \pm SEM). Bei den drogenerfahrenen Tieren ließen sich zwei Gruppen streng voneinander unterscheiden. Die eine nahmen trotz Vergällung äußerst hohe ETZ-Dosen zu sich ($90,6 \pm 4,5 \mu\text{g/kg/Tag}$, $N = 20$), die anderen reduzierten ihre Opiateinnahme auf einen ähnlichen Wert wie die zuvor drogennaiven Tieren ($7,8 \pm 0,7 \mu\text{g/kg/Tag}$, $N = 28$). Die erstere Teilgruppe wurde - in Übereinstimmung mit früheren Resultaten - als "süchtig" klassifiziert. Alle diese Tiere hatten, im Gegensatz zu den restlichen, nicht süchtig gewordenen Ratten, nach dem kontrollierten Substanzkonsum einen Bedarfsanstieg gezeigt.

Wenn sich bei Ratten einmal eine Opiatsucht etabliert hat, dann verschwindet sie nicht spontan, sondern überdauert auch lange Abstinenzzeiten (Heyne, 1996). Unbehandelte opiat-süchtige Tiere behielten auch nach zwei weiteren Nach-Retests (7 bzw. 16 Wochen nach Ende des ersten Retests) ihre Sucht bei. Sie nahmen unter Vergällungsbedingungen durchschnittlich $105,2 \pm 6,5 \mu\text{g/kg/Tag}$ zu sich. Nicht süchtig gewordene Ratten und zuvor drogennaive Tiere blieben ebenfalls langfristig stabil. In den Nach-Retests konsumierten sie unter Vergällungsbedingungen $6,6 \pm 0,5$ bzw. $6,5 \pm 0,6 \mu\text{g/kg/Tag}$. Die hohen Einnahmewerte der süchtigen Tiere gingen nicht auf verminderte Aversion bzw. sogar eine Präferenz gegenüber Chinin zurück, denn bei der Wahl zwischen Wasser und opiat-freien, chininvergällten Lösungen vermieden süchtige ebenso wie nicht-süchtige Tiere die Chininlösungen.

Zwei Wochen nach Ende des ersten Retest bzw. 11 Wochen danach (d. h. zwei Wochen nach Ende des ersten Nach-Retests) wurden Behandlungsversuche durchgeführt. Es wurden drei Therapiekonzepte getestet:

- (A) Zweiwöchige Ketaminvorbehandlung (dreimal wöchentlich eine intraperitoneale Injektion von 40 mg/kg S(+)-Ketamin), daran unmittelbar anschließend eine einwöchige forcierte Verabreichung des Opiats Etonitazen

- 16 -

über das Trinkwasser (2 mg/l, mittlere Tagesdosis \pm SEM: $115 \pm 9 \mu\text{g/kg/Tag}$).

- (B) Zweiwöchige, forcierte Behandlung mit Corticosteron. Als einzige Trinkflüssigkeit war eine 250 mg/l Corticosteronlösung verfügbar, die mittlere Corticosteron-Tagesdosis betrug $13,4 \pm 0,6 \text{ mg/kg/Tag}$.
- (C) Eine kombinierte, dreiphasige Behandlung mit Corticosteron, dann ETZ + Corticosteron und zuletzt ETZ. Während der ersten Therapiewoche wurde eine 250 mg/l Corticosteronlösung als einzige Trinkflüssigkeit angeboten (Corticosteron-Tagesdosis: $11,7 \pm 0,5 \text{ mg/kg/Tag}$). In der nächsten Woche enthielt diese einzig verfügbare Trinkflüssigkeit zusätzlich zum Corticosteron noch 2 mg ETZ/l. Die Tagesdosen betrugen nun $11,7 \pm 0,6 \text{ mg/kg/Tag}$ Corticosteron und $93 \pm 5 \mu\text{g/kg/Tag}$ ETZ. In der dritten Woche wurde das Corticosteron abgesetzt, die Trinkflüssigkeit enthielt jetzt nur noch 2 mg/l ETZ (ETZ-Tagesdosis: $109 \pm 5 \mu\text{g/kg/Tag}$). Es sollte beachtet werden, daß die forcierten Tagesdosen nicht von denen abwichen, die ein süchtiges Tier freiwillig einnimmt.

Die Behandlungen (A) und (B) zeigten keinerlei Wirkung. In den Nach-Retests erwiesen sich die derart therapierten süchtigen Tiere nach wie vor als süchtig, sie unterschieden sich nicht von unbehandelten Artgenossen ($110,4 \pm 6,6 \mu\text{g/kg/Tag}$ nach Behandlung (A) und $100,1 \pm 6,3 \mu\text{g/kg/Tag}$ nach Behandlung (B)). Dagegen hatte Behandlung (C) in allen acht Fällen, in denen sie bei zuvor süchtigen Ratten angewandt wurde, Erfolg. Die betreffenden Tiere nahmen unter Vergällungsbedingungen nur noch $11,2 \pm 2,8 \mu\text{g/kg/Tag}$ ETZ zu sich. Sie hatten also ihre Sucht verloren. Daß dieser Behandlungserfolg nicht nur ein vorübergehender Effekt war, konnte in einem Nach-Test 11 Wochen nach Behandlung bestätigt werden. Die Ratten, die nach der Dreiphasentherapie ihre Sucht verloren hatten, erwiesen sich auch in diesem Test nach

- 17 -

wie vor als nicht-süchtig. Ihre Einnahmewerte lagen bei $7,4 \pm 0,6 \mu\text{g/kg/Tag}$ und unterschieden sich damit nicht von denen nicht süchtig gewordener bzw. zuvor drogennaiver Ratten.

Bei allen nicht süchtigen Tieren waren die Behandlungen wirkungslos, hier gab es weder spontane noch therapieverursachte Änderungen des Einnahmeverhaltens. In den Nach-Retests der diversen Gruppen ergaben sich Einnahmewerte zwischen $6,2 \pm 0,8$ und $8,8 \pm 1,9 \mu\text{g/kg/Tag}$, damit lagen die Dosen im Bereich des ersten Retests. Keines der nicht-süchtigen Tiere war süchtig geworden, keines änderte nach einer Behandlung sein Einnahmeverhalten.

Die Dreiphasentherapie hatte nicht nur - wie Anti-craving-Therapien - einen modulierenden Einfluß ausgeübt, sondern den einmal eingetretenen Kontrollverlust wieder rückgängig gemacht. Dies gelang weder mit einer Corticosteron-Behandlung noch mit einer forcierten Verabreichung der Suchtdroge allein. Weder Behandlung (A) noch Behandlung (B) waren erfolgreich, obwohl sie diese Behandlungskomponenten enthielten. Erst eine überlappende Sukzessivkombination beider Komponenten führte hier zum gewünschten Ergebnis. Alle erfindungsgemäß behandelten süchtigen Ratten wurden geheilt, alle nach anderen Therapiekonzepten behandelten oder unbehandelt gelassenen süchtigen Tiere behielten ihre Sucht bei. Es ist zwar zu vermuten, daß bei Wiederholung der Experimente mit einer noch größeren Zahl auch einige "Nonresponder" auftreten können, der vollständige Erfolg dieses Experimentes läßt aber erwarten, daß ein sehr hoher Prozentsatz der Individuen auf die Behandlung anspricht.

Literaturübersicht

American Psychiatric Association (1994)

Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM IV), Washington D. C:

Brecht, J. G.; Poldrugo, F.; Schädlich, P. K. (1996)

Die Krankheitskosten des Alkoholismus in der Bundesrepublik Deutschland, PharmacoEconomics 10: 484 - 493

Bühringer, G.; Künzel, J.; Spies, G. (1997)

Methadon-Substitution bei Opiatabhängigen, In: H. Watzl und B. Rockstroh (Hrsg.) Abhängigkeit und Mißbrauch von Alkohol und Drogen. Hogrefe Verlag, Göttingen, S. 249 - 264

Ehrenreich, H., Mangholz, A.; Schmitt, M.; Lieder, P.; Völkel, W.; Rüther, E.; Poser, W. (1997) OLITA: An alternative in the treatment of therapy-resistant chronic alcoholics. First evaluation of a new approach. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 247: 51 - 54

Finkbeiner, T.; Rösinger, C.; Gastpar, M. (1996)

Grundlagen und praktische Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung der Opiatabhängigkeit. In: K. Mann und G. Buchkremer (Hrsg.) Sucht-Grundlagen-Diagnostik-Therapie. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York S. 303 - 316

Heyne, A. (1996)

The development of opiate addiction in the rat. Pharmacol. Biochem. Behav. 53; 11 - 25

Küfner, H. (1997)

Behandlungsfaktoren bei Alkohol- und Drogenabhängigen. In: H. Watzl und B. Rockstroh (Hrsg.) Abhängigkeit und Mißbrauch von Alkohol und Drogen. Hogrefe Verlag, Göttingen, S. 201 - 228

- 19 -

Küfner, H.; Feuerlein, W. (1989)

In-patient treatment for alcoholism. A multi-center evaluation study. Springer Verlag, Berlin

Mann, K.; Mundle, G. (1996)

Die pharmakologische Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigen. Bedarf und Möglichkeiten. In: K. Mann und G. Buchkremer (Hrsg.) Sucht-Grundlagen-Diagnostik-Therapie. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York, S. 317 - 322

Rist, F. (1996)

Therapiestudien mit Alkoholabhängigen. In: K. Mann und G. Buchkremer (Hrsg.) Sucht-Grundlagen-Diagnostik-Therapie. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York, S. 243 - 254

Roch, I.; Küfner, H.; Artz, J.; Böhmer, M.; Denis, A. (1992)
Empirische Ergebnisse zum Therapieabbruch bei Drogenabhängigen: ein Literaturüberblick. Sucht 38: 305 - 322

Sass, H.; Soyka, M.; Mann, K.; Zieglgänsberger, W. (1996)
Relapse prevention in alcoholics with an anticraving drug treatment: first results of the Berlin study. Pharmacopsychiatry 27: 21 - 23

Schwoon, D. (1996)

Nutzung professioneller Nachsorge und Selbsthilfegruppen durch Alkoholiker nach stationärer Kurzzeittherapie. In: K. Mann und G. Buchkremer (Hrsg.) Sucht-Grundlagen-Diagnostik-Therapie. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York, S. 281 - 288

Sobell, L. C.; Sobell, M. B.; Toneatto, T.; Leo, G. I. (1993)

What triggers the resolution of alcohol problems without treatment? Alcohol Clin. Exp. Res. 17: 217 - 224

- 20 -

Soyka, M. (1997)

Neuere medikamentöse Ansätze in der Alkoholismustherapie.
In: H. Watzl und B. Rockstroh (Hrsg.) Abhängigkeit und
Mißbrauch von Alkohol und Drogen. Hogrefe Verlag, Göttingen,
S. 229 - 247

Stetter, F.; Axmann-Kremar (1996)

Psychotherapeutische Motivationsarbeit bei Alkoholkranken
in der Entgiftungsphase. In: K. Mann und G. Buchkremer
(Hrsg.) Sucht-Grundlagen-Diagnostik-Therapie. Gustav Fischer
Verlag, Stuttgart, Jena, New York, S. 255 - 264

Süß, H. M. (1995)

Zur Wirksamkeit der Therapie bei Alkoholabhängigen: Ergeb-
nisse einer Meta-Analyse. Psychol. Rundschau 46: 248 - 266

Veltrup, C.; Rohde, M.; Jacobi, M.; Koesters, C. (1995)

Inanspruchnahme von Versorgungsangeboten durch Alkoholab-
hängige nach einer erweiterten Entzugsbehandlung. In:
Ladewig, D. (Hrsg.) Drogen und Alkohol Nr. 8. ISPA-PRESS,
Lausanne, S. 133 - 149

Whitworth, A. B.; Fischer, E.; Lesch, O. M.; Nimmerrichter,
A.; Oberbauer, H.; Platz, T.; Potgierer, A.; Walter, H.;
Fleischhacker, C. (1996)

Comparison of acamprosate and placebo in the long term
treatment of alcohol dependence. Lancet 347: 1438 - 1442

Wieser, S.; Kunad, E. (1965)

Katamnestische Studien beim chronischen Alkoholismus und zur
Folge von Sozialprozessen bei Alkoholikern. Nervenarzt 36:
477 - 483

Wolffgramm, J. (1995)

Abhängigkeitsentwicklung im Tiermodell. Z. Klin. Psychol.
24: 107 - 117

- 21 -

Wolffgramm, J.; Heyne, A. (1995)

From controlled drug intake to loss of control: the irreversible development of drug addiction in the rat. Behav.

Brain Res. 70: 77 - 94

10. Nov. 1998

A n s p r ü c h e

1. Verwendung von Corticosteroiden und/oder einer Suchtdroge oder deren pharmakodynamischen Äquivalentes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Suchterkrankungen.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Corticosteroide die Verbindungen Cortisol, Cortison, Cortisonacetat, Corticosteron, Prednisolon, Prednison, Prednyliden, Methylprednisolon, Triamcinolon, Betamethason, Dexamethason, Paramethason, Fluocortolon, Deflazacort, Cloprednol und Fludrocortison, deren pharmakodynamischen Äquivalent oder Kombinationen davon sind.
3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Suchterkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Opiatabhängigkeit, Psychostimulantien-, Halluzinogen- und Entactogenabhängigkeiten, insbesondere Amphetamin-, LSD-, und MDMA (Ecstasy)-Sucht, Nikotinabhängigkeit, Cannabinoidabhängigkeit, Kokainsucht (inklusive "Crack") und/oder Alkoholismus sowie polytoxikomane Süchte mit dem Gebrauch mehrerer der genannten Suchtformen.
4. Arzneimittel zur Behandlung von Suchterkrankungen enthaltend die für die Suchterkrankung verantwortliche Suchtdroge, deren pharmakodynamisches Äquivalentes oder einer anderen Suchtdroge bzw. deren pharmakodynamischen Äquivalentes (insbesondere eines Opioids) und mindestens ein Corticosteroid.
5. Arzneimittel gemäß Anspruch 4, worin eine Suchtdroge oder deren pharmakodynamisches Äquivalent hochdosiert enthalten ist, und zwar an der Schwelle unerwünschter, gesundheitsgefährdender Begleitwirkung, und mindestens ein Corticosteroid in Mengen von 0,5 bis 100 mg/Tag als

- 23 -

Erhaltungsdosis und 2- bis 10-mal so hohe Dosen für die Startdosis enthalten sind bei einem 60 bis 80 kg schweren Patienten.

6. Verfahren zur Behandlung von Suchterkrankungen durch Gabe von mindestens einem Corticosteroid und einer Suchtdroge oder deren pharmakodynamischem Äquivalent, wobei einem Süchtigen eine Kombination von Corticosteroid und Suchtdroge oder deren pharmakodynamischen Äquivalent verabreicht wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei vor der kombinierten Verabreichung eine vorbereitende Behandlung mit mindestens einem Corticosteroid erfolgt.
8. Verfahren nach Anspruch 6, wobei nach Gabe der Kombination Corticosteroid und Suchtdroge oder pharmakodynamischem Äquivalent eine Suchtdroge oder deren pharmakodynamisches Äquivalent verabreicht wird.
9. Verfahren nach Anspruch 6, wobei nach der Kombinationsverabreichung eine Nachbehandlung mit einer forciert verabreichten Suchtdroge oder ihres pharmakodynamischen Äquivalentes erfolgt.

EPO - Munich
26

10. Nov. 1998

- 24 -

Z u s a m m e n f a s s u n g

Verwendung von Corticosteroiden und/oder einer Suchtdroge
oder deren pharmakodynamischen Äquivalentes zur Herstellung
eines Arzneimittels zur Behandlung von Suchterkrankungen.

